

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ЦИСТАТИНА С ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Клинико-диагностическая лаборатория ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК,
Россия, 350007, г. Краснодар, площадь Победы, 1,
тел. 89182715690. E-mail: lada.mikhaleva@mail.ru

Определение концентрации сывороточного цистатина С – современный метод лабораторной диагностики, биохимический маркер повреждения клубочков почек у детей старше одного года. Цистатин С в отличие от креатинина практически не зависит ни от возраста, ни от пола, ни от мышечной массы. Исследование показателей цистатина С в сочетании с показателями креатинина и мочевины позволяет более полно оценивать фильтрационную функцию почек.

Ключевые слова: диагностическая значимость, цистатин С, креатинин, биохимический маркер.

L. L. MIKHALEVA, S. N. DIDENKO, M. L. ZOLOTAVINA

INTEGRATED ASSESSMENT OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF CYSTATIN C IN RENAL DISEASE IN CHILDREN

*Clinical diagnostic laboratory state budget office of health
«Children's regional clinical hospital» Ministry of health of the Krasnodar territory,
Russia, 350007, Krasnodar, square Pobedy, 1, tel. 89182715690. E-mail: lada.mikhaleva @ mail.ru*

Determination of serum cystatin C – a modern method of laboratory diagnosis, a biochemical marker of damage to the glomeruli of the kidneys in children older than one year. Cystatin C, unlike creatinine, practically does not depend on age or on the floor, not on muscle mass. Study of cystatin C in combination with indicators of creatinine and urea can more fully evaluate the filtering function of the kidneys.

Key words: diagnostic value, cystatin C, creatinine, biochemical marker.

Введение

Лабораторный скрининг в медицинской практике на сегодняшний день заключается в комплексном анализе биопроб пациента, сопоставлении результатов анализа с клиническими данными пациента, сравнении с данными предыдущих и сопутствующих исследований. Следовательно, лабораторное исследование — решение конкретной задачи по диагностике заболевания — должно проводиться с использованием всех возможностей лабораторной службы.

Актуальной задачей клинической лабораторной диагностики является создание совместно с клиницистами алгоритмов обследования пациентов для постановки диагноза, контроля за эффективностью лечения и выбора оптимальной тактики диагностического процесса.

Одной из важнейших проблем медицинской науки и практики в настоящее время являются патологические состояния почек у детей, занимающие в структуре заболеваемости детей Российской Федерации одно из ведущих мест. В связи с этим именно для детского возраста актуальна работа по исследованию и внедрению новых современных методов лабораторной диагностики. Одним из таких методов в последние годы стало определение сывороточного цистатина С.

Цистатин С, чаще называемый цистатином С (англ. cystatin 3, CST3, cystatin C, gamma-trace) – белок, принадлежащий ко 2-й группе генетического семейства цистатинов. Цистатин С содержится в плазме крови человека, выводится из организма почками [2]. Это белок, который: 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра; 2) сво-

бодно фильтруется через клубочковую мембрану; 3) полностью метаболизируется в почках; 4) не секретируется проксимальными почечными канальцами [4, 6, 9]. Предположение, что цистатин С может быть маркером скорости клубочковой фильтрации (СКФ), было сделано в 1979 г. (Н. Lofberg, А. Grubb), после того как было обнаружено, что в плазме пациентов, находящихся на гемодиализе, его уровень в 13 раз выше, чем у здоровых лиц [8]. И только в 2005 г. это предположение было воплощено в практику: в эксперименте была доказана зависимость уровня цистатина С в сыворотке крови от значений СКФ и предложена простая формула для расчета СКФ по цистатину С [5].

Цистатин С – идеальный педиатрический маркер. Его уровень: 1) практически не зависит от возраста, 2) он не проходит через плаценту, 3) возможно внутриутробное и неонатальное измерение. Однократное измерение уровня цистатина С в сыворотке позволяет вычислить скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [1].

В норме уровень цистатина С в сыворотке, плазме и моче постоянен и не зависит от возраста, пола. Чем тяжелее почечная патология, тем хуже цистатин С фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Показано, что повышение уровня цистатина С может быть информативно уже на ранних стадиях нарушения функции почек.

В отличие от сывороточного креатинина цистатин С не подвержен влиянию таких факторов, как возраст, пол, мышечная масса, особенности питания, физическая активность, раса. Так, функция почек может оказаться сниженной более чем на 50% к тому моменту, когда уровень креатинина только превысит верхнюю

границу нормы. Он является более чувствительным показателем снижения СКФ, чем креатинин, и служит эффективным маркером для раннего выявления почечной недостаточности, даже при нормальном уровне креатинина.

Еще одним показателем фильтрационной функции почек является исследование уровня мочевины в крови. Мочевина плазмы крови – менее надежный показатель СКФ, чем креатинин, поскольку ее содержание чаще меняется по причинам, не связанным с СКФ. Диета с высоким содержанием белка, повреждение тканей, обильное кровотечение из желудочно-кишечного тракта, лечение кортикостероидами могут привести к увеличению мочевины плазмы крови, в то время как диета с низким содержанием белка и заболевания печени могут привести к ее снижению. Также 40–50% профильтрованной мочевины может реабсорбироваться канальцами, хотя при выраженной почечной недостаточности этот процент меньше [7].

В настоящее время цистатин С определяется в биологическом материале тремя основными методами: иммуноферментным (ELISA), иммунотурбидиметрическим (PETIA) и иммунонефелометрическим (PENIA). Метод ELISA имеет преимущество при измерении низких концентраций данного биомаркера. Его недостаток – в невозможности немедленного выполнения измерения. По данным Н. Finney, D. J. Newman и соавт., не существует прямой зависимости между результатами, полученными методом ELISA, и двумя другими (PETIA и PENIA). Однако между уровнем цистатина С в сыворотке крови, определенным при помощи двух последних методов, существует высокая корреляция ($r=0,97$) [3]. Что неудивительно, поскольку в основе методов иммунотурбидиметрии и иммунонефелометрии лежит один и тот же принцип – иммунохимическая реакция связывания белка (антигена) специфическим белком (антителом). Основными требованиями, предъявляемыми в настоящее время к лабораторным исследо-

вения (медианный возраст – $8,5\pm 6,38$ года: $X\pm m$). Контрольную группу представляли практически здоровые пациенты, без патологии органов мочевыводящей системы (19 детей, медианный возраст – $6,97\pm 6,29$ года: $X\pm m$). Обращает внимание тот факт, что в каждой группе обследовались дети разного возраста. Пациенты экспериментальной группы – это дети с различными формами гломерулонефрита и пороками развития органов мочевой системы. Среди осложнений у пациентов экспериментальной группы отмечаются хронический пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность (ХПН), вторичная репаренхиматозная артериальная гипертензия.

Исследования проводились в клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ КК. Забор крови осуществлялся в соответствии с правилами преаналитического этапа биохимических исследований. Сыворотку получали при центрифугировании образцов при 3000 г в течение 15–20 мин. Все биохимические исследования, используемые в работе, осуществлялись на биохимическом анализаторе «Conelab Prime 60».

Уровень концентрации цистатина С исследовали, используя коммерческие наборы «Konelab T-Series CYSSTATIN-C» (Финляндия). Определение цистатина С в представленном наборе основано на принципе иммунотурбидиметрии (PETIA), измеряемые концентрации находятся в интервале 0,44–7,0 мг/л. Чувствительность – 0,18 мг/л. Референтные интервалы, предлагаемые производителем реагентов, составляют 0,55–1,15 мг/л для возрастной группы от 1 года до 50 лет, 0,63–1,44 мг/л – для возрастной группы >50 лет. Параллельно в сыворотке крови пациентов оценивали концентрацию креатинина и мочевины. Уровни содержания креатинина и мочевины определяли с использованием реагентов фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия). Определение уровня креатинина проводилось кинетическим методом по Яффе с пикриновой

Биохимические показатели фильтрации почек у пациентов 2 экспериментальных групп с патологией ОМС

Биохимические показатели	Экспериментальная группа 1, $X\pm m$; p	Экспериментальная группа 2, $X\pm m$; p	Референтные значения
Цистатин С	$2,13\pm 0,83$; < 0,05	$0,84\pm 0,15$; < 0,05	0,55–1,15 мг/л
Креатинин	$102,18\pm 34,06$; < 0,05	$48,87\pm 12,08$; < 0,05	44–88 мкмоль/л
Мочевина	$12,75\pm 9,39$; < 0,05	$4,48\pm 1,37$; < 0,05	1,8–7,5 ммоль/л

ваниям, являются скорость, точность и надежность, поэтому свой выбор мы остановили на использовании метода иммунотурбидиметрии.

Цель работы – провести исследования концентрации сывороточного цистатина С методом иммунотурбидиметрии, оценить диагностическую значимость цистатина С как маркера снижения клубочковой фильтрации почек в комплексе с исследованиями сывороточного креатинина и мочевины.

Материалы и методы исследования

Проведены исследования сыворотки крови у 51 пациента. Экспериментальную группу (дети с диагностированной патологией почек) составили 32 паци-

кислотой. Определение уровня мочевины проводилось ферментативным уреазным методом с применением глутаматдегидрогеназы в качестве катализатора. Референтные значения креатинина и мочевины составляли принятые производителями биохимических наборов нормы с учетом возрастных изменений. Полученные биохимические данные обрабатывали статистическим методом параллельных рядов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Различия принимали за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У пациентов контрольной группы уровень цистатина С в крови был в пределах референтных значений и

составил $0,74 \text{ мг/л} \pm 0,18$, что соответствует литературным данным и возрастным нормам. Так, для нефелометрического метода М. М. Galteau и соавт. [3] получены следующие значения: $0,75 \pm 0,089 \text{ мг/л}$ – для детей в возрасте 4–19 лет, $0,74 \pm 0,100 \text{ мг/л}$ – для мужчин, $0,65 \pm 0,085 \text{ мг/л}$ – для женщин (в возрасте 20–59 лет), $0,83 \pm 0,103 \text{ мг/л}$ – для пожилых людей (≥ 60 лет).

Пациентов с диагностированными заболеваниями почек разделили на две экспериментальные группы. 1-ю группу составили пациенты с различными формами патологии органов мочевой системы, осложненной развитием ХПН, 2-я группа – пациенты с компенсированной неосложненной патологией почек.

Показатели цистатина С в сыворотке крови пациентов 1-й группы превышали нормальные значения, параллельно были повышены показатели креатинина и мочевины. Полученные данные приведены в таблице.

У пациентов 2-й экспериментальной группы уровень цистатина С в крови был в пределах референтных значений и составил $0,84 \text{ мг/л} \pm 0,15$, практически не отличаясь от показателей пациентов контрольной группы. У пациентов 1-й группы показатели цистатина С в сыворотке крови достоверно превышали нормальные значения и составили $2,13 \pm 0,83 \text{ мг/л}$, что в среднем превышает показатели цистатина С в сыворотке крови пациентов 2-й группы в 2,5 раза.

Одновременно исследовались уровни концентрации мочевины и креатинина в сыворотке пациентов обеих групп. Полученные данные приведены в таблице. Концентрация сывороточного креатинина в 1-й группе пациентов составила $102,18 \pm 34,06 \text{ мкмоль/л}$, а во 2-й группе – $48,87 \pm 12,08 \text{ мкмоль/л}$ (различия более чем в 2 раза). Концентрация мочевины в 1-й группе больных с патологией почек находилась в пределах от 3,36 до 22,14 ммоль/л.

Обсуждение

Полученные данные указывают на то, что в сравнении со 2-й экспериментальной группой показатели в среднем увеличены в 2,84 раза. Необходимо отметить тот факт, что биохимический показатель «мочевина» при статистической обработке данных группы больных имел высокое значение стандартной ошибки, что, на наш взгляд, связано с тем, что уровень мочевины зависит от различных метаболических процессов, протекающих в организме человека. Определение концентрации сывороточного цистатина С в рамках скрининговой программы является современным методом лабораторной диагностики, позволя-

ющим выявить ренальную патологию на ранней стадии. Исследование уровня цистатина С в педиатрии представляется перспективным. Показатель уровня цистатина С обладает большей стабильностью и статистической достоверностью, чем другие исследованные биохимические показатели функций почек, а исследование показателей цистатина С в сочетании с показателями креатинина и мочевины позволяет более полно оценивать фильтрационную функцию почек у детей. Исследование цистатина С может быть выполнено на анализаторе открытого типа реагентами компании «Konelab T-Series CYSTATIN-C» (Финляндия) иммунотурбидиметрическим методом с удовлетворительными аналитическими характеристиками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельков В. В. Цистатин С: точный индикатор скорости клубочковой фильтрации и ранний маркер преэклампсии // Лаборатория. – 2010. – № 10. – С. 18–22.
2. Лобода А. М., Маркевич В. Е. Медичний інститут Сумського державного університету. Діагностична значимість визначення цистатину С та креатиніну у сироватці крові новонароджених у разі ішемічної нефропатії // Неонатологія. – 2012. – № 2 (37).
3. Резниченко Н. Е., Панфилова Е. Ю., Данковцева Е. Н., Баринов В. Г., Затеищиков Д. А. Возможности использования цистатина в кардиологии // Медицинский алфавит. Больница. – 2009. – № 2. – С. 23–25.
4. Brown W. M., Dziegielewska K. M. Friends and relations of the cystatin superfamily – new members and their evolution // Protein Science. – 1997. – Vol. 6. – P. 5–12.
5. Grubb A., Nyman U., Bjork J. et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children // Clin. chem. – 2005. – Vol. 51. – P. 1420–1431.
6. Hall A. et. Al. Structural basis for the biological specificity of cystatin C // Journal of biological chemistry. – 1995. – Vol. 270. – P. 5115–5121.
7. Jamie Traynor, Robert Mactier, Colin G. Geddes, Jonathan G. Fox. How to measure renal function in clinical practice // BMJ. – 2006. – № 7571, October 7. – P. 733–737.
8. Lofberg H., Grubb A. Quantitation of gamma-trace in human biological fluids: indications for production in the central nervous system // Scand. j. clin. lab. invest. – 1979. – Vol. 39. – P. 619–626.
9. Rawlings N. D. and Barrett A. J. Evolution of proteins of the cystatin superfamily // Journal of molecular evolution. – 1990. – Vol. 30 – P. 60–71.

Поступила 05.09.2012

В. А. ПОРОДЕНКО, Е. Н. ТРАВЕНКО, Е. И. БЫСТРОВА, В. Т. КОРХМАЗОВ, А. В. ИЛЬИНА

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АЛКОГОЛЬНЫХ ИНТОКСИКАЦИЙ

Кафедра судебной медицины ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, тел. (861) 262-20-50. E-mail: porodenko52@mail.ru

До настоящего времени сложившийся подход к диагностике смертельных алкогольных интоксикаций признается несовершенным. Установление степени токсического действия алкоголя диктует необходимость всестороннего анализа конкретных вариантов смертельных отравлений и разработки критериев их диагностики с обязательным учетом роли фоновой хронической алкоголизации. В работе отражены результаты изучения активности основной алкогольоксилирующей ферментной